






PHYSIOLOGICALLY ACTIVE L-DIPEPTIDE AND L-TRIPEPTIDE, PRODUCTION THEREOF AND DRUG CONTAINING THE SAME

Patent number: JP62048697
Publication date: 1987-03-03
Inventor: MONIKU RU PURUTON; JIYAN RIYUKU
MORINIEERU; BERUNAARU DANREE; ODEIRU
SHIYATSUSAREI; KUROODO RUTSUSOO; JIYAN IBU
RAKOORU
Applicant: ANSUCHI DE RECH CHIM E BIOROJI
Classification:
- International: A61K37/02; A61K37/16; C07K5/06; C07K5/08;
C07K17/08; C12P21/02
- european:
Application number: JP19860152604 19860628
Priority number(s): FR19850009931 19850628

Also published as:

 EP0209430 (A2)
 FR2584077 (A1)
 EP0209430 (A3)
 EP0209430 (B1)
 PT82842 (B)

Abstract not available for JP62048697

Abstract of correspondent: **EP0209430**

A process for the synthesis of phosphonic di- or tripeptides of L configuration by reaction of an alpha - aminoacid or of a carboxylic dipeptide with an alpha -aminophosphonic acid or of an alpha - aminocarboxylic acid with a phosphonic dipeptide of L configuration, the reaction being carried out in the presence of an enzyme such as papain with phase separation;
the invention also relates to the new products obtained and to medicines containing the said phosphonic di- or tripeptides.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-48697

⑬ Int. Cl.⁴

C 07 K 5/06
A 61 K 37/02
37/16

識別記号

ADZ

庁内整理番号

Z-8318-4H
7138-4C
7138-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)3月3日

※審査請求 未請求 発明の数 5 (全15頁)

⑮ 発明の名称 生理活性のL-ジペプチドとL-トリペプチド、その製造方法、およびそれらを含む医薬

⑯ 特 願 昭61-152604

⑰ 出 願 昭61(1986)6月28日

優先権主張 ⑱ 1985年6月28日 ⑲ フランス(FR) ⑳ 8509931

㉑ 発 明 者 モニク ル・ブルトン フランス国 78650 ペイン リュ・アンリ・ミュレ 10

㉒ 発 明 者 ジヤン・リュク モリ フランス国 75012 バリ アベニュー・ドクトール・アーニエール ノルド・ネッター 43

㉓ 出 願 人 アンステチュ・ド・ル フランス国 78490 ヴィック グランド・リュ 62
シエルシュ・シミーク・エ・ビオロジー
ク・アブリケ

㉔ 代 理 人 弁理士 北 村 修
最終頁に続く

明 細 書

1 発明の名称

生理活性のL-ジペプチドとL-トリペプチド、その製造方法、およびそれらを含む医薬

2 特許請求の範囲

① α-アミノ酸とL-カルボン酸ジペプチドのなかから選ばれたものと、α-アミノホスホン酸とのあいだの反応、及びα-アミノカルボン酸とL-ホスホン酸ジペプチドとの反応、のなかのいずれかの反応によって生成するL-ホスホン酸ジペプチドとL-ホスホン酸トリペプチドの合成方法であって、

次の各工程、すなわち、

(1) α-アミノ酸と、2分子のL-ないしDL-α-アミノカルボン酸の縮合により生成するL-カルボン酸ジペプチド、との中から選ばれた試薬が、DL-α-アミノホスホン酸と、このホスホン酸1分子にα-アミノカルボン酸が縮合して生じるL-ホス

ホン酸ジペプチド、との中から選ばれた試薬、

にババインとキモババインの中から選ばれた酵素の存在下に接触させると共に、上記のα-アミノカルボン酸ないしL-ジペプチドの1モルに対し上記ホスホン酸基含有のL-アミノ酸を少くとも2モル以上の割合とする工程、及びこれにつづいて、

(2) 酸性の反応媒体中で10~70℃の範囲内の温度で反応させ、生成するポリペプチドを反応系から相分離させる工程、からなるL-ホスホン酸ジペプチドとL-ホスホン酸トリペプチドの合成方法。

② 前記の酵素が、キモババインと、実質上キモババインからなる工業的ババイン、のなかから選ばれたものである特許請求の範囲第①項に記載の合成方法。

③ 前記の生成ポリペプチドの反応系からの相分離のために、水性の反応媒体には不溶でポリペプチドはよく溶解する液体を用いる特許

請求の範囲第①項又は第②項に記載の合成方法。

- ④ α -アミノ酸とL-カルボン酸ジペプチドのなかから選ばれたものと、 α -アミノホスホン酸とのあいだの反応、及び α -アミノカルボン酸とL-ホスホン酸ジペプチドとの反応、のなかのいずれかの反応によって生成するL-ホスホン酸ジペプチドとL-ホスホン酸トリペプチドの合成方法であって、

次の各工程、すなわち、

- (1) α -アミノ酸と、2分子のL-ないしDL-アミノカルボン酸の縮合により生成するL-カルボン酸ジペプチド、との中から選ばれた試薬が、DL- α -アミノホスホン酸と、このホスホン酸1分子に α -アミノカルボン酸が縮合して生じるL-ホスホン酸ジペプチド、との中から選ばれた試薬、

にババインとキモババインの中から選ばれた酵素の存在下に接触させると共に、上

ら選ばれた試薬が、DL- α -アミノホスホン酸と、このホスホン酸1分子に α -アミノカルボン酸が縮合して生じるL-ホスホン酸ジペプチド、との中から選ばれた試薬、

にババインとキモババインの中から選ばれた酵素の存在下に接触させると共に、上記のアミノカルボン酸ないしL-ジペプチドの1モルに対し上記ホスホン酸基含有のL-アミノ酸を少くとも2モル以上の割合とする工程、及びこれにつづいて、

- (2) 酸性の反応媒体中で10~70℃の範囲内の温度で反応させ、生成するポリペプチドを反応系から相分離させる工程、からなる方法によって得られるホスホン酸ジペプチドとホスホン酸トリペプチドのうちの少くともいずれかを薬効成分として含有している医薬。

- ⑤ ペプチド結合を有した新規な化合物及び、該化合物と他の物質とが結合した新規な複合

記のアミノカルボン酸ないしL-ジペプチドの1モルに対し上記ホスホン酸基含有のL-アミノ酸を少くとも2モル以上の割合とする工程、及びこれにつづいて、

- (2) 酸性の反応媒体中で10~70℃の範囲内の温度で反応させ、生成するポリペプチドを反応系から相分離させる工程、からなる方法によって得られるホスホン酸ジペプチドとホスホン酸トリペプチド。

- ⑥ α -アミノ酸とL-カルボン酸ジペプチドのなかから選ばれたものと、 α -アミノホスホン酸とのあいだの反応、及び α -アミノカルボン酸とL-ホスホン酸ジペプチドとの反応、のなかのいずれかの反応によって生成するL-ホスホン酸ジペプチドとL-ホスホン酸トリペプチドの合成方法であって、

次の各工程、すなわち、

- (1) α -アミノ酸と、2分子のL-ないしDL-アミノカルボン酸の縮合により生成するL-カルボン酸ジペプチド、との中か

物質、であって次の群、即ち、

L-(4-フルオロ)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

L-(3-ニトロ)-チロシル-アミノメチルホスホン酸、

L-(4-アミノ)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

L-(2,4-ジクロロ)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

L-(3,4-ジクロロ)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

L-L(β -メチル)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

(α -メチル)-アラニル-アミノメチルホスホン酸、

グリシル-L-バリル-アミノメチルホスホン酸、

L-フェニルアラニル-L-ロイシル-アミノメチルホスホン酸、

L-ロイシル-L-ロイシル-アミノメチル

ルホスホン酸、

グリシルーL-チロシルーアミノメチルホスホン酸、

L-アラニル-サルコシルーアミノメチルホスホン酸、

L-(3-ニトロ)-チロシルーL-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

L-アラニル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸のL-アルギニン塩、

L-アラニル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸の2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール塩、

L-アラニル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸を弱塩基性のポリアミンフェノール樹脂と共存させて得られる生成物、

L-アラニル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸をスルホン化ポリスチレン樹脂と共存させて得られる生成物、

L-アラニル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸を強塩基性のポリスチレン樹脂と

ミノ)-エチルホスホン酸、及び

L-プロピル- L-ロイシル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

からなる群で規定されるもの。

- ⑦ ペプチド結合を有した化合物及び該化合物と他の物質との複合物質からなる次の群、即ち

L-(4-フルオロ)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

L-(3-ニトロ)-チロシルーアミノメチルホスホン酸、

L-(4-アミノ)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

L-(2,4-ジクロロ)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

L-(3,4-ジクロロ)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

L-L(β-メチル)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

(α-メチル)-アラニル-アミノメチルホ

共存させて得られる生成物、

L-アラニル- L-ロイシル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

サルコシル- L-フェニルアラニル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

L-ロイシル- L-フェニルアラニル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸

L-ロイシル- L-ロイシル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

サルコシル- L-ロイシル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

L-ロイシル- L-アラニル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

グリシル- L-ロイシル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

(N-アセチル)-グリシル- L-ロイシル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

(N-ベンジル)-グリシル- L-ロイシル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

サルコシル- L-チロシル- L-(1-ア

スホン酸、

グリシル- L-バリル-アミノメチルホスホン酸、

L-フェニルアラニル- L-ロイシル-アミノメチルホスホン酸、

L-ロイシル- L-ロイシル-アミノメチルホスホン酸、

グリシル- L-チロシル-アミノメチルホスホン酸、

L-アラニル-サルコシル-アミノメチルホスホン酸、

L-(3-ニトロ)-チロシル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸

L-アラニル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸のL-アルギニン塩、

L-アラニル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸の2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール塩、

L-アラニル- L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸を弱塩基性のポリアミンフェノ-

ル樹脂と共存させて得られる生成物、

Ｌ-アラニル-Ｌ-(１-アミノ)-エチル
ホスホン酸をスルホン化ポリスチレン樹脂と
共存させて得られる生成物、

Ｌ-アラニル-Ｌ-(１-アミノ)-エチル
ホスホン酸を強塩基性のポリスチレン樹脂と
共存させて得られる生成物、

Ｌ-アラニル-Ｌ-ロイシル-Ｌ-(１-
アミノ)-エチルホスホン酸、

サルコシル-Ｌ-フェニルアラニル-Ｌ-
(１-アミノ)-エチルホスホン酸、

Ｌ-ロイシル-Ｌ-フェニルアラニル-
Ｌ-(１-アミノ)-エチルホスホン酸、

Ｌ-ロイシル-Ｌ-ロイシル-Ｌ-(１-
アミノ)-エチルホスホン酸、

サルコシル-Ｌ-ロイシル-Ｌ-(１-ア
ミノ)-エチルホスホン酸、

Ｌ-ロイシル-Ｌ-アラニル-Ｌ-(１-
アミノ)-エチルホスホン酸、

グリシル-Ｌ-ロイシル-Ｌ-(１-アミ

ノ)-エチルホスホン酸、

(N-アセチル)-グリシル-Ｌ-ロイシル
-Ｌ-(１-アミノ)-エチルホスホン酸、

(N-ベンジル)-グリシル-Ｌ-ロイシル
-Ｌ-(１-アミノ)-エチルホスホン酸、

サルコシル-Ｌ-チロシル-Ｌ-(１-ア
ミノ)-エチルホスホン酸、及び

Ｌ-プロピル-Ｌ-ロイシル-Ｌ-(１-
アミノ)-エチルホスホン酸、

からなる群の中から選ばれた少くとも１種の
化合物ないし複合物質を薬効成分として含有
し、これら薬効成分の医薬中での存在形態が
次の２形態、即ち、

(1) 遊離状態、

(2) 薬理学に相溶性ないし親和性であるア
ミン、酸、官能基含有樹脂と結合した状
態、

の中のいずれかの形態である抗菌性の医薬。

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

この発明は生理活性のＬ-ジペプチドとＬ-
トリペプチド、その製造方法、及びそれらを含
有した抗菌性の医薬に関する。

(従来技術)

例えばアメリカ特許第4,016,148号とフラン
ス特許第79-16924号とに開示されているジペプ
チド、トリペプチド等のポリペプチドは特に好
ましい抗菌性を備えている。これらの抗菌性ポ
リペプチドはＬ型である。

純粋にＬ型のみ化合物の調製は困難であり、
従来の化学的方法を用いる場合にはコストが高
くなる。アミノカルボン酸から出発するある種
のポリペプチドについては酵素を触媒として用
いることが従来から勧められており、この酵素
は例えばキモトリプシン型のものであった。

(発明が解決しようとする問題点)

この発明は酵素を用いてのＬ-ホスホン酸ジ
ペプチド及びトリペプチドを高反応速度と高収
率で、従って安価に、製造する技術を提供しよ
うとするものである。

(問題点を解決するための手段)

本願発明者らは上記課題を解決するべく種々
研究の結果として、ババイン、プロメリン
(bromelain)、及びフィチンのなかから選ばれ
るチオール・プロテイナーゼに属する酵素を触
媒として用いるならば、Ｌ-ホスホン酸ジペプ
チド及びトリペプチドをはい反応速度と高収
率のもとに好都合に合成することができること
を見出した。

本発明によれば、 α -アミノ酸又はＬ-カル
ボン酸ジペプチドと α -アミノホスホン酸との
反応、あるいは、 α -アミノカルボン酸とＬ-
ホスホン酸ジペプチドとの反応、によってＬ-
ホスホン酸ジペプチドないしトリペプチドを合
成する方法であって、次の各工程、すなわち

(1) α -アミノ酸と、２分子のＬ-ないしＤＬ
-アミノカルボン酸の縮合により生成するＬ-
カルボン酸ジペプチド、との中から選ばれ
た試薬が、ＤＬ- α -アミノホスホン酸と、
このホスホン酸１分子に α -アミノカルボン

酸が縮合して生じるL-ホスホン酸ジペプチド、との中から選ばれた試薬、

にババインとキモババインの中から選ばれた酵素の存在下に接触させると共に、上記のアミノカルボン酸ないしL-ジペプチドの1モルに対し上記ホスホン酸基含有のL-アミノ酸を少くとも2モル以上の割合とする工程、及びこれにつづいて、

(2) 酸性の反応媒体中で10~70℃の範囲内の温度で反応させ、生成するポリペプチドを反応系から相分離させる工程、

からなることを特徴とする方法が提供される。

現在工業的に利用されているババインの主たるものはキモババインであり、これが上記本発明方法において選択される酵素である。

上記の水性溶媒とは、水を含んだ液であり、反応の出発物質を溶存せうるものの意味である。したがって該水性溶媒は純水であってもよく、あるいは、上記酵素の触媒活性を発現させるに要する量の水が添加された水溶性の溶媒で

上記(A) グループのアミノ酸はそのアミノ基の作用を封鎖した状態で用いられ、(B) グループのアミノ酸はエステル(特にエチルエステル)のかたちで用いられる。故に、本発明では(A) グループのアミノ酸の酸基と(B) グループのアミノ酸のアミノ基とが反応してアミド結合を形成するのである。

(B) グループのL型アミノ酸は(A) グループのL型アミノ酸のモル濃度の少くとも2倍のモル濃度でなければならないであろう。

上記反応は約10℃~約70℃の温度範囲で行われ、その下限温度は該反応を工業的規模で実施したときに反応速度が遅すぎることになる温度であり、上限温度は使用酵素の安定性によってきまる温度である。

一般の多種類の酵素反応とは異なり、本発明の反応はpH 4~5.5の酸性媒体の中でも起こる。

酵素の使用量は可変であるが、出発物質としての(A) グループのL-アミノカルボン酸又はジペプチドに対して酵素量を10%から100%に

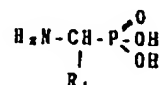
あってもよい。

本発明方法における出発物質としては次の(A)、(B)各グループごとにその中のいずれかを用いることができる。

(A) 1. L型又はL型とD型の混合体としてのアミノカルボン酸。

2. アミノカルボン酸2分子が結合したL-ジペプチド。

(B) 1. 次式で表わされるα-アミノホスホン酸



ここにR₁ は水素、アルキル基(特にメチル基)、又はアリール基

(aryl)であり、この酸は不斉炭素原子を含んでいる場合にL型又はL型とD型の混合体である。

2. 上記のα-アミノ酸ホスホン酸がα-アミノカルボン酸と結合したL-ホスホン酸ジペプチド。

増加するに伴い反応速度と最終収率が向上していくことが観察された。100%を超えれば反応速度と収率はほとんど変化しない。

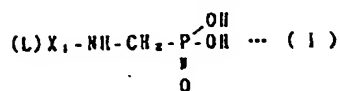
上に示したように、反応生成物(ジペプチド又はトリペプチド)が水性の出発溶媒から分離した別の相を形成する条件で上記反応を行わねばならない。このような別の相は、反応生成物が該溶媒から固形物又は油状物(これは反応容器の壁面へ沈着する)のかたちで沈着する場合には自然に形成されるが、もともと二相系の溶媒、つまり上記水性溶媒とこれには不溶だが反応生成物をよく溶かす別の溶媒とからなる二相系溶媒の中で反応を行わせてもよい。

本発明の範囲は上記方法を実施して得られる生成物にも及ぶものであり、この生成物は他の方法で既に従来から合成されている化合物のこともあれば、全く新規な化合物であることもある。

本発明の反応生成物は次の4つの群に分類できる。

I 類：アミノメチルホスホン酸から誘導されるジペプチド

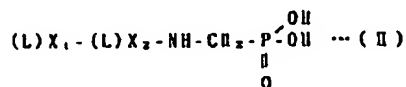
これは次の(I)式で表わされる。



ここに、 X_1 = サルコシル(Sar)、グリシル(Gly)、アラニン(Ala)、フェニルアラニン(Phe)、ロイシン(Leu)、チロシン(Tyr)、3- NO_2 -Tyr、4-F-Phe、4-Cl-Phe、4- NO_2 -Phe、4- NH_2 -Phe、2,4-Cl-Phe、3,4-Cl-Phe、 β -メチルフェニルアラニン、 α -メチルアラニン、である。

II 類：アミノメチルホスホン酸から誘導されるトリペプチド

これは次の(II)式で表わされる。



ここに、 X_1 = Gly、Ala、Phe、Leu、Tyr、

(R_1 - R_2)-Phe、Sar、(R)-NH-Gly、

X_2 = Gly、Ala、Phe、Leu、Tyr、(R_1 - R_2)-Phe、

X_2 = Gly、Ala、Leu、Phe、Tyr、(R_1 - R_2)-Phe、(R_1 - R_2)-Tyr、

R = アルキル基、アリール(aryl)基、アシル基、

R_1, R_2 = NO_2 、 NH_2 、ハロゲン、アルキル基、アリール(aryl)基、である。

上記の4つの類に属する下記化合物は新規な合成物質である。即ち：

(I)式で表わされる新規物質は、(注B〇〇〇等は標識としての略称番号である)

B 9 5 1、L-(4-フルオロ)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

B 9 9 7、L-(3-ニトロ)-チロシル-アミノメチルホスホン酸、

B 9 8 6、L-(4-アミノ)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

B 9 3 2、L-(2,4ジクロロ)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

B 9 5 2、L-(3,4ジクロロ)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

Sar、(R_1 - R_2)-Tyr、

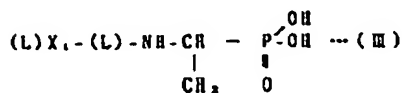
R = アルキル基、アリール(aryl)基、

アシル基； R_1, R_2 = NO_2 、 NH_2 、ハロゲン、

アルキル基、アリール(aryl)基、である。

III 類：L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸から誘導されるジペプチド

これは次の(III)式で表わされる。



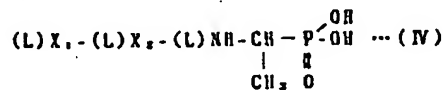
ここに、 X_1 = Sar、Gly、Ala、Phe、Leu、Tyr、

(R_1 - R_2)-Phe、(R_1 - R_2)-Tyr、であり、 R_1 と R_2

は上記と同じである。

IV 類：L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸から誘導されるトリペプチド

これは次の(IV)式で表わされる。



ここに、 X_1 = (R)-NH-Gly、Sar、Gly、Ala、Leu、

Phe、Tyr、(R_1 - R_2)-Phe、(R_1 - R_2)-Tyr、

B 9 5 8、L-L(β -メチル)-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸、

B 9 3 4、(α -メチル)-アラニル-アミノメチルホスホン酸、

などである。

(II)式で表わされる新規物質は、

B 9 8 0、グリシル-L-バリル-アミノメチルホスホン酸、

B 9 9 6、L-フェニルアラニル-L-ロイシル-アミノメチルホスホン酸、

B 9 9 4、L-ロイシル-L-ロイシル-アミノメチルホスホン酸、

B 9 9 5、グリシル-L-チロシル-アミノメチルホスホン酸、

B 1 0 0 5、L-アラニル-サルコシル-アミノメチルホスホン酸、

などである。

(III)式で表される新規物質は、

B 1 0 3 3、L-(3-ニトロ)-チロシル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

B1065、L-アラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸のL-アルギニン塩、

B1067、L-アラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸の2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール塩、及び、

官能基を有した樹脂とジペプチドとを共存させることによって得られる生成物(塩または付加反応生成物)であって次の如きもの、即ち、

B1124、L-アラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸を弱塩基性のホリアミンフェノール樹脂と共存させて得られる生成物、

B1121、L-アラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸をスルホン化ポリスチレン樹脂と共存させて得られる生成物、

B1123、L-アラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸を強塩基性のポリスチレン樹脂と共存させて得られる生成物、
 などであり、上記各樹脂は医薬原料として許容されるものの中から選ばれたものである。

ン酸、

B1100、サルコシル-L-チロシル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

B1110、L-プロビル-L-ロイシル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、
 などである。

上記の合成物質は(公知、新規の如何によらず)基本的な薬理学的性質が同じであり、これらは種々のグラム陽性菌とグラム陰性菌に対し活性を示す抗菌剤である。

例えば上記化合物の中のB1067を用い、ミリリットル当たりの菌数が $10^4 \sim 10^5$ 個の接種材料(つまり、イノキュラム)に対してゲロセ(gelose)(つまり、アルミン、ulmin)媒質の中で最低阻害濃度(ミニマム・インヒビット・コンセンレーション)(M. I. C)を $\mu\text{g/ml}$ 単位で測定した結果は次の通りであった。

(N)式で表わされる新規物質は、

B989、L-アラニル-L-ロイシル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

B1004、サルコシル-L-フェニルアラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

B1022、L-ロイシル-L-フェニルアラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

B1047、L-ロイシル-L-ロイシル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

B1122、サルコシル-L-ロイシル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

B1002、L-ロイシル-L-アラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

B1092、グリシル-L-ロイシル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

B1093、(N-アセチル)-グリシル-L-ロイシル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸、

B1095、(N-ベンジル)-グリシル-L-ロイシル-L-(1-アミノ)-エチルホスホ

微生物の種類

M. I. C.
($\mu\text{g/ml}$)

| | | |
|---------------------------|-------------|-------|
| イー・コリ (E. Coli) | CNCM 54.8 | 0.25 |
| | CNCM 53.126 | 0.25 |
| クレブシエラ・ビー (Klebsiella p.) | | |
| | La433 | 16 |
| セラチア (Serratia) | 22.579 | 32~64 |
| サルモネラ・イー (Salmonella E.) | | |
| | CNCM 57.29 | 1 |
| エス・アウレウス (S. aureus) | | |
| | ATCC 63.58 | 32 |
| | CNCM 52.149 | 32 |
| | ATCC 29213 | 8 |
| エス・フェカリス (S. faecalis) | | |
| | ATCC 14508 | 32 |

上記諸物質の毒性は極めて低いか又は非毒性であるから、経口投与用又は非経口的投与用の医薬の成分として用いることができ、1投与単位当たりの活性成分量は100~1000mgとされる。

本発明に従い製造された活性成分を含む経口又は非経口投与用のガレックス製剤の成分を次に

例示する。

1. 250mg 錠剤

| | |
|--------------|-------|
| 活性成分 | 250mg |
| コーンスターチ | 40mg |
| ラクトース | 98mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 8mg |
| タルク | 4mg |

2. 500mg 錠剤

| | |
|--------------|-------|
| 活性成分 | 500mg |
| コーンスターチ | 70mg |
| ポリビニルピロリドン | 35mg |
| ラクトース | 74mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 14mg |
| タルク | 7mg |

3. 500mg カプセル

| | |
|--------------|-------|
| 活性成分 | 500mg |
| ラクトース | 50mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 5mg |

4. 薬袋 (サシェ Sachet、フランス語)

| | |
|------|-----|
| 活性成分 | 1mg |
|------|-----|

中では「ポリペプチド」と総称する。

これらポリペプチドが分子内に有するホスホン酸残基は抗菌性であるが人体、家畜、愛玩動物などに対し無毒である。

上記(1)～(3)の酵素反応で生じるL-ポリペプチドを反応系から容易に分離するべく、水性の基本の反応媒体 (主として水) とこれには不溶でポリペプチドをよく溶かす有機媒体とを混合して用いているから、ポリペプチドを溶存させた相を水相から簡単に、例えばデカンテーション法で相分離することができる。

(発明の効果)

上記のように本発明ではホスホン酸残基含有ポリペプチドの合成反応に最適の触媒がババイン、キモババイン等であることを見出し、水性溶媒 (水) と有機溶媒とからなる二相系で反応を行うから、出発物質が水性溶媒中で酵素作用を受けて生成するところのポリペプチドは有機溶媒相へ移行するので反応速度が向上すると共に収率も高くなる。

ラクトース

4mg

芳香剤、甘味剤

キュー・エス・ビー
(Q.S.P) 1袋

5. 100mg 注射用アンプル

活性成分 100mg

注射液化のための水 1mg

キュー・エス・ビー

1 アンプル

(作 用)

- (1) L- α アミノ (カルボン) 酸とL- α アミノホスホン酸との酵素反応ではホスホン酸残基を有したL-ジペプチドを生じる。
- (2) L-(α -アミノ)カルボン酸ジペプチドとL- α -アミノホスホン酸との酵素反応ではホスホン酸残基を有したL-トリペプチドを生じる。
- (3) L- α -アミノカルボン酸とL-(α -アミノ)ホスホン酸ジペプチドとの酵素反応でもホスホン酸残基を有したL-トリペプチドを生じる。

これらジペプチドとトリペプチドを本明細書

そして酵素を用いることから有用なL型ポリペプチドのみが生産されるのである。

さらに本発明者らは反応系に残存したD型過剰の出発物質は後述の酸性法、アルカリ性法、あるいは貯蔵法で簡単にエビマー化してDL型 (ラセミ体) に再生できるので、これを酵素反応の出発物質として再利用できることも見出した。これによりシステム全体としての総括的収率は極めて高いものとなった。

(実施例1)

L-アラニル-L-(1-アミノ)-エチル
ホスホン酸の合成

この実施例については合成操作段階を詳細に例示する。

第1工程

(N-ベンジルオキシカルボニル) L-アラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸の合成と不斉化

効果的な攪拌装置を備えた反応容器の中へ次の試薬を順次添加してゆく。即ち、

- 1 N 水酸化ナトリウム溶液
2760ml (NaOH 2.76 モル)
- (N-ベンジルオキシカルボニル)-
L-アラニン 615g (2.76モル)
- DL-(1-アミノ)-エチルホスホ
ン酸のエチルエステル 2000g
(11.05 モル)
- L-シスチン-ハイドロクロライド
32g
- pH4.5のクエン酸緩衝液 3.3ℓ

を順次添加する。

この透明の反応系はpH6.92であり、これを50℃に調整する。

この温度において、ババイン(50nKat/mg)の600gを水0.8ℓに溶かした溶液が添加される。

pHは徐々に変化し6.84で安定する。

粉末のクエン酸1100gを添加するとpHは4.53(つまり4.5と4.6のあいだ)になる。この段階で反応系はまだ透明である。

次に四塩化炭素19ℓをよく攪拌しつつ加える。

1020g(2.64モル)、収率は96%であり、該生成物の比旋光は

$$[\alpha]_D^{25} = -30^\circ \pm 2^\circ, (C=1)$$

であった。

第II工程

光学(活性)的に純粋なL-アラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸の調製上で得られた油状物を5倍容ないし5ℓの、33%臭化水素含有の酢酸に溶かした。この溶液は室温で攪拌下に5hr放置したあと、イソプロピルエーテル20ℓの中へ注いだ。L-アラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸の臭化水素付加物が容器壁面に晶出したあと母液相をデカンテーション法で除去し、残渣はメタノール5ℓに溶かした。

この透明溶液に対し、プロピレンオキサイド0.6ℓがメタノール1ℓに溶かされている試薬溶液を加えた。急速に沈澱を生じたが、結晶化させるため0℃で2hr放置した。生成物は濾過、

反応の進行と反応速度の測定は1時間ごとに有機溶媒相1μℓをオー・ディー・エス・ハイパーシル(O.D.S.Hypersil)5μ(S.P.C.C)のカラムへ注入し、メタノール：水：濃水酸化アンモニウム=67：30：3の混合溶媒のヴィ・アール(vR)7.2~7.4minで抽出する、という方法でエッチ・ビー・エル・シー(HPLC)で行なった。

15時間後(反応時間は10~15hrのあいだ)に合成反応を停止させたが、この時点での反応生成物の濃度は有機溶媒(CCl₄)相で0.14モルであった。

反応系を冷却したあと有機溶媒相と水相とをデカンテーション法で分離したあと前者を水洗いし、次いで硫酸ナトリウムに通して乾燥濃縮し、1250gの収量を得た。

次にこの濃縮物をメチレンクロライド14ℓの中に入れ、5%塩酸(4ℓ)、水(4ℓ)、0.1N水酸化ナトリウム(4ℓ)、及び水(6ℓ)で順次洗浄してpH6.5としたあと真空乾燥した。

このようにして得られた反応生成物の量は

メタノール洗浄のあと60℃で真空乾燥した。

この乾燥後の生成物重量は502g(2.56モル)、即ち収率97%であって、これは水中での比旋光が

$$[\alpha]_D^{25} = -22^\circ \pm 2^\circ, (C=1)$$

であった。

上記生成物は沸騰水1.3ℓに溶かしアニマルブラック2SAで着色したあと、室温でよく攪拌しつつこれにエタノール1ℓを加えた。

室温にまで冷却させると結晶が沈澱した。0℃で2hr放置したあと濾過し60℃で真空乾燥した。

目的生成物351g(1.79モル)が得られ、これは70%の収率であり、その比旋光は水中で

$$[\alpha]_D^{25} = -45^\circ \pm 2^\circ, (C=1)$$

であった。

(N-ベンジルオキシカルボニル)-L-アラニンに対する光学活性的に純粋なL-アラニル

—L—(1-アミノ)—エチルホスホン酸の総括的収率は65%である。

第Ⅲ工程

エビマー化処理及び処理後の(1-アミノ)—エチルホスホン酸エチルエステルの再循環利用

この目的のためには次のA法又はB法のいずれかを採用すればよい。

A法……酸性法

上記第Ⅰ工程の酵素反応液の水相9.5ℓ（これは(1-アミノ)—エチルホスホン酸エチルエステル1520g(8.14モル)を含有している）を塩酸で酸性化し、最終的には塩酸濃度6Nとなるようにした。

次にこれを5hrのあいだ還流冷却しつつ加熱処理して冷却後、アニマルブラック2SAの層に通して着色したのちレジジンS861（商標デュオライト）のカラムへ流しパーコレーションを行なって無機及び有機不純物を除去した。

この酸抽出物は真空乾燥法で濃縮したのち乾

壁に付着の有機物相を硫酸ナトリウムで乾燥した。この段階で

収量1420g、収率93%

であった。

この薄黄色の油状生成物は、過剰のD型異性体のエビマー化を完了させるべく減圧蒸留した。この段階での収量は約1400g、0.5mmHgでの沸点は70~72℃であった。

次いでトリフルオロアセチル化し、さらにカイラルカラム(chiral column)(L)SP 300(5%、1m)(Iaj.=Det.=250℃；等温変化140℃)を用いて分離することにより、この回収エステルはL型異性体($t_R=4.4\text{min}$)50%と、D型異性体($t_R=5.2\text{min}$)50%を含むことが確認された。

総括的収率約93%で得られるこの生成物は前出の第Ⅰ工程で再利用される。

(エビマー化は上記抽出有機溶媒相の油状生成物を24hr貯蔵しておくことによっても起こることが観察された。)

現状ではこのアルカリ性法の方が望ましいと

燥ピリジン添加のメタノール2.7ℓへ攪拌下溶解してpH4.5とした。

生成した多数の結晶は0℃で2hr放置した。

このようにして1020g(8.17モル)のDL—(1-アミノ)—エチルホスホン酸が得られた。

この生成物の融点は260℃より高く、水中の比旋光は

$$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ, (C=1)$$

であった。

この化合物を常法でエステル化し蒸留によって再利用可能な1207g(6.67モル)のDL—(1-アミノ)—エチルホスホン酸が得られた。

B法……アルカリ性法

上記の(1-アミノ)—エチルホスホン酸エチルエステル1520g(8.14モル)を含有している酵素反応系の水相約9.5ℓをアルカリ性化してpHを7.5に上げるべく4N水酸化ナトリウム溶液2ℓを添加した。

次いでジクロロメタン8ℓで3回抽出し、器

考えられる。

(実施例2)

L—フェニルアラニン—アミノメチルホスホン酸の合成

温度計とマグネティック・スターラとを備えた反応容器としてのエルレンマイヤーフラスコの中へ次の試薬、即ち、

| | |
|----------------------|------------|
| —— 1N 水酸化ナトリウム溶液 | |
| 33mℓ | (0.033 モル) |
| —— (N—ベンジルオキシカルボニル)— | |
| DL—フェニルアラニン | 10g |
| | (0.033 モル) |
| —— アミノメチルホスホン酸 | 5.51g |
| | (0.033 モル) |

を投入した。

この透明な溶液にシステインハイドロクロライド0.420gと、pH4.5のクエン酸緩衝液42.5mℓと、水60mℓとを加えた。

こうして調製した基質の濃度は0.22モル/ℓ、pHは7.3~7.6であった。

この混合物の温度を40℃に調整し、ババイン(70nKat/mg) 5 gを45mlの水に溶解した液を加えた。これに粉末状のクエン酸10gを加えpHを5.5とした。

この反応系は少し濁りを生じていき、徐々に結晶化する油状生成物が器壁に沈積した。反応は50℃で8hr継続した。

クロマトグラフで分析したところ、上記沈積物は反応の開始時点からすでにジベプチドとなっていることが確認された。

この反応系は冷却後、クロロホルム50mlで3回抽出し、そして器壁に付着の有機物相は水洗いした。

反応生成物は硫酸ナトリウムで乾燥濃縮した。こうして(N-ベンジルオキシカルボニル)-L-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸のエチルエステルは結晶化する。

このエステルの収量は6.23g(0.0139モル)であり収率は84%、融点(コフラー・ベンチ法、Koflar bench)102~104℃、比旋光はエタノ-

であった。

酵素反応系の水相からは過剰のアミノメチルホスホン酸のエチルエステルが上記実施例1と同様にして回収され、再利用される。

(実施例3)

(L)-ロイシル-アミノメチルホスホン酸の合成

温度計とマグネティック・スターラとを備えた500mlのエrlenmeyerフラスコの中へ次の試薬、即ち、

- 1 N 水酸化ナトリウム溶液 20ml
(0.020 モル)
- (N-ベンジルオキシカルボニル)-L-ロイシル 5.3g (0.020 モル)
- アミノメチルホスホン酸のエチルエステル 6.2g (0.037 モル)

を入れた。

この透明溶液に、システインの塩化水素添加物240mlを水5.7mlにとかしたものの、pH4.5のクエン酸緩衝液24ml、及び水100mlを加えた。

ル中で

$$[\alpha]_D^{25} = -9.8^\circ \pm 2^\circ, (C=1)$$

であった。

臭化水素を33%溶解させた酢酸の中に上記生成物を投入し攪拌しつつ5hr経過させたのち、硫酸エーテル260mlの中へ注いだ。L-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸の臭化水素付加物が器壁へ晶出したあと、油状の相をデカンテーションし残渣をメタノール30mlにとかした。メタノール8mlにプロピレンオキシド4mlを溶解させたものを添加した。結晶性沈殿が急速に生成するので、0℃で2hr経過したのち、濾過し60℃で真空乾燥した。

光学活性的に純粋なL-フェニルアラニル-アミノメチルホスホン酸3.2gをこうして得た。

このホスホン酸(収率89.2%)の融点は265~268℃で、水中の比旋光は

$$[\alpha]_D^{25} = +74.8^\circ \pm 2^\circ, (C=1)$$

その結果、pH7.53となった。

この溶液を恒温水槽で40℃に加温し、21mlの水にババイン1.71g(26nKat/mg)を溶かしたものを加えたところpH7.25となった。

さらにクエン酸8gの添加によりpH5.6とした。油状生成物が器壁へ急速に沈着し、ゆっくりに結晶化する。

8hr経過後に反応系を冷却し、上記沈着物をメチレンクロライド120mlで抽出した。水30ml、5%塩化水素溶液30ml、水30ml、0.1N水酸化ナトリウム溶液、水(pH 6.5)30mlで順次洗浄したのち、有機物相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。こうしてL-ロイシル-アミノメチルホスホン酸のエチルエステルが6.9g得られた。このエステルの融点(コフラー・ベンチ)は82~83℃、メタノール中の比旋光は

$$[\alpha]_D^{25} = -25^\circ \pm 2^\circ, (C=1)$$

であった。

酢酸に臭化水素33%を溶解させた液33mlの

中へ上記生成物を投入し、6 hr 攪拌をつづけた。
硫酸エーテル250mlを加え、デカンテーション
法の後の残渣をメタノール30mlに溶かした。
メタノール6mlにプロピレンオキサイド3.5
mlを溶かしたものを加えた。

生じた沈澱は0℃で2 hrのあいだ結晶化させ
た。次いで濾過し、60℃で真空乾燥した。

こうしてL-ロイシル-アミノメチルホスホ
ン酸 3.54gを得た。この酸の融点は243~247
℃、水中の比旋光は

$$[\alpha]_D^{25} = +60.5^\circ \pm 2^\circ, (C = 1)$$

であった。

塩素化有機溶媒を用いれば反応時間は6 hr、
収率はほぼ85%である。

(実施例4)

L-アラニル-L-アラニル-L-(1-ア
ミノ)-エチルホスホン酸の合成

第1工程

(N-ベンジルオキシカルボニル)-L-ア

ラニル-L-アラニル-L-(1-ア
ミノ)-エチルホスホン酸の合成
シ- (HPLC) によって行ない、その条件は、オー
ディー・エス・ハイパーシル (O.D.S. Hyperasil)
カラム 5 μ エス・エフ・シー・シー (S.F.C.C)
の使用、溶媒組成メタノール/水/濃水酸化ア
ンモニウム液 = 67/30/3、ヴィ・アール (V_m)
= 5.3~5.4 ml とした。反応系を冷却したあ
とデカンテーション法で相分離を行い、水相は
クロロホルム 100ml で2回抽出し、器壁に付
着の有機物相は水100ml 5%重炭酸化ナトリウ
ム液100ml、さらに水100ml で2回の洗浄を行
い、pH6.5とした。

最後に硫酸ナトリウムで乾燥して (N-ベン
ジルオキシカルボニル)-L-アラニン (酸系)
のエチルエステル 0.028モルを得た。

このエステルは油状であり、メタノール中で
の比旋光は

$$[\alpha]_D^{25} = -31.9^\circ \pm 2^\circ, (C = 1)$$

であった。

(b) (N-ベンジルオキシカルボニル)-L-

ラニル-L-アラニン (酸) の合成

(a) (N-ベンジルオキシカルボニル)-L-
アラニン (酸) のエチルエステルの合成

マグネティック・スターラと温度計と水冷却
器を備えた500mlのエrlenmeyerフラスコ
に次の試薬、即ち、

—— (N-ベンジルオキシカルボニル)-
DL-アラニン 20g (0.0897モル)
—— 2N水酸化ナトリウム溶液 45ml、
—— L-システインの塩化水素添加物
0.27g
—— pH 4.5のクエン酸緩衝液 27ml

を入れた。

pH 5.6となったこの液を50℃とし、ババイン
(70nKat/mg) 10gを添加して数分後にpHは5.3
となった。

粉末のクエン酸1.5gを加えてpH4.53とした。

クロロホルム 330ml にエタノール10.3g
(0.223モル)を溶かしたものを上記液に加えた。
エステル化反応の追跡はエッチ・ビー・エル・

アラニル-L-アラニン (酸) のエチル
エステルの合成

カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミスト
リー (Can. J. Chem.) (1971) 49 1968のジェー
・アール・コギンスとエヌ・エル・ベノイトンの
報文に従い臭化水素を37%の濃度で酢酸に溶
かした液で上記生成物に対し活性基封鎖解除
(デプロテクション)を行なって、収率90%で
3.16gのN-アラニンエチルエステル3.16g
(0.027モル)を得た。

250mlのエrlenmeyerフラスコに次の
試薬、即ち

—— (N-ベンジルオキシカルボニル)-
DL-アラニン 9.62g (0.043モル)
—— 2N水酸化ナトリウム溶液 21.5ml、
—— L-アラニンエチルエステル 3.16g
(0.027モル)
—— システインの塩化水素添加物 0.26g
—— pH 4.5のクエン酸緩衝液 26ml

を入れた。

この溶液を50℃にし、ババイン(70nKat/mg) 4.8gを加えた状態でpH5.9であった。

粉末クエン酸を加えてpH4.52とし、攪拌しつつクロロホルム 120mlを添加した。

反応の進行をエッチ・ビー・エル・シー(HPLC、上記(a)項参照)でチェックしたところ、6hrで完結することが確認された。

上記(a)項の如くに処理して有機物相から(N-ベンジルオキシカルボニル)-L-アラニル-L-アラニン(酸)のエチルエステル6.23g(0.01935モル)を油状で得た。

(c) (N-ベンジルオキシカルボニル)-L-アラニル-L-アラニン(酸)の調製

2Nの水酸化ナトリウムメタノール溶液を用い前出のジェー・アール・コギンスらの報文に従って上記(b)項での生成物を処理して、5.4g(0.0184モル)の(N-ベンジルオキシカルボニル)-L-アラニル-L-アラニンを得たが、この融点は152~154℃、メタノール中での比旋光は

実施例1の第I工程の条件に準じ10hr反応させて、(N-ベンジルオキシカルボニル)-L-アラニル-L-アラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸を得たが、この融点は127~129℃、メタノール中の比旋光は

$$[\alpha]_D^{20} = -53.5 \pm 2.0, (C=1)$$

であった。

次いで実施例1の第II工程の条件に準じ活性基の封鎖解除(デプロテクション)を行ない、そのあと再結晶させて2.73gの、光学活性的に純粋なL-アラニル-L-アラニル-L-(1-アミノ)エチルホスホン酸を得た。

これは融点277~279℃、水中の比旋光

$$[\alpha]_D^{20} = -68.5 \pm 2.0, (C=1)$$

であった。

ホスホン酸化された過剰の基質は酵素反応系の水相から実施例1の第III工程によって7.24g(収率74%)回収した。これは前の工程へ戻し

$$[\alpha]_D^{20} = -35.0 \pm 2.0, (C=1)$$

であった。

第II工程 (N-ベンジルオキシカルボニル)-L-アラニル-L-アラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸の合成

100mlのエレンマイヤーフラスコに次の試薬、即ち

—— (N-ベンジルオキシカルボニル)-L-アラニル-L-アラニル 5.29g (0.043モル)
—— 2N水酸化ナトリウム溶液 9ml、
—— DL-(1-アミノ)-エチルホスホン酸 13g (0.072モル)
—— L-システインの塩化水素添加物 0.28g
—— pH4.5のクエン酸緩衝液 28ml
—— ババイン(70nKat/mg) 5g

を入れた。

て再利用できるものである。

(実施例5)

L-アラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸の2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール塩の合成

100mlのエレンマイヤーフラスコに次の試薬、即ち、

—— 蒸留水 15ml
—— L-アラニル-L-(1-アミノ)-エチルホスホン酸 5g (25.5ミリモル)
—— 2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール 3.1g (25.6ミリモル)

を順次投入した。

こうして得られる塩の均一溶液は攪拌で40℃に2hr保った。

回転蒸発器で乾燥させたのち、純エタノール(100%)20mlの中へ移して再び乾燥させた。

粘稠な残渣を純エタノール50mlの中へ入れ攪拌しつつ0～5℃で結晶化させた。

結晶を濾過し、フィルター上で純エタノールにより洗浄したあと、乾燥剤（シリカゲル）収容のデシケータ内で真空乾燥した。

目的生成物の収量は8g、収率99%、融点（分解点）255～260℃、水中での比旋光

$$[\alpha]_D^{25} = -17.9^\circ \pm 2.6^\circ, (C=1)$$

であった。

〔実施例6〕

Ｌ－アラニル－Ｌ－（１－アミノ）－エチル
ホスホン酸とスルホン化ポリスチレン樹脂
との付加物の調製

酸処理サイクルにおいて性状調製ずみの上記樹脂100mlを長さ30cm、直径12.5cmのガラス製カラムに収納し、Ｌ－アラニル－Ｌ－（１－アミノ）－エチルホスホン酸の水溶液を5ml/分の流量で該カラムに貫流させ、いわゆるパーコレーションを行なった。該ホスホン酸の流失

リウム溶液中での比旋光は

$$[\alpha]_D^{25} = -83.5^\circ \pm 2^\circ, (C=1)$$

であった。

(b) サルコシル－Ｌ－アラニル－（１－アミノ）－エチルホスホン酸：融点243～247℃、水中での比旋光

$$[\alpha]_D^{25} = -83.5^\circ \pm 2^\circ, (C=1)。$$

(c) グリシル－Ｌ－チロシル－アミノメチルホスホン酸：融点（分解を伴う）約300℃、水中での比旋光

$$[\alpha]_D^{25} = +15^\circ \pm 2^\circ, (C=1)。$$

(d) Ｌ－（３－ニトロ）チロシル－アミノメチルホスホン酸：融点255～257℃、0.1N水酸化ナトリウム溶液中での比旋光

$$[\alpha]_D^{25} = +9.7^\circ \pm 2^\circ, (C=0.25)。$$

(e) グリシル－Ｌ－バリル－アミノメチルホス

ホン酸：融点278～281℃、水中での比旋光

$$[\alpha]_D^{25} = -35^\circ \pm 2^\circ, (C=0.5)。$$

(f) Ｌ－アラニル－Ｌ－（１－アミノ）－エチルホスホン酸のＬ－アルギニン塩：融点200～202℃、水中での比旋光

$$[\alpha]_D^{25} = -9.6^\circ \pm 2^\circ, (C=1)。$$

(g) サルコシル－Ｌ－ロイシル－Ｌ－（１－アミノ）－エチルホスホン酸：融点270～274℃、水中での比旋光

$$[\alpha]_D^{25} = -58^\circ \pm 2.5^\circ, (C=1)。$$

(h) Ｌ－アラニル－サルコシル－アミノメチルホスホン酸：融点252～255℃、水中での比旋光

$$[\alpha]_D^{25} = +17.4^\circ \pm 2.5^\circ, (C=1)。$$

(i) Ｌ－アラニル－Ｌ－（１－アミノ）－エチルホスホン酸と強塩基性ポリスチレン樹脂との

付加物：該ホスホン酸の含有率12%。

- (j) L-アラニル-L-(1-アミノ)エチルホ
スホン酸と弱塩基性フェノールポリアミン樹
脂との付加物：該ホスホン酸の含有率10%。

代理人 弁理士 北 村 修



第1頁の続き

| ⑤Int. Cl. ⁴ | 識別記号 | 庁内整理番号 |
|------------------------|------------------|--|
| C 07 K 5/08 | | 8318-4H |
| | | 8318-4H |
| C 12 P 21/02 | | 6712-4B |
| ⑫発 明 者 | ベルナール ダンレー | フランス国 78300 プワシイ ブールヴァール・ドウヴ オー 59-2 |
| ⑬発 明 者 | オディール シャツサ レイ | フランス国 78220 ヴイロフレイ リュ・ジャン・レイ 40 |
| ⑭発 明 者 | クロード ルツソー | フランス国 78910 オルジャリュ グランド・リュ 30 |
| ⑮発 明 者 | ジャン・イブ ラコー ル | フランス国 78860 サン・ノム・ラ・ブレタシユ レジ デンス・デュ・バルク (無番地) |